

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA EN PACIENTE HEMATOLÓGICO COMO
ALTERNATIVA NO CURATIVA, EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS
SAENZ HERRERA” DE ENERO 2016 A DICIEMBRE 2019.**

Tesis sometida a la consideración del Comité Director del Posgrado en Pediatría para
optar al grado académico y título de Especialista en Pediatría

DRA. GABRIELA CHACÓN HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

INVESTIGADORES

Investigadora principal:

- Dra. Gabriela Chacón Hernández
Residente Pediatría
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: gabymed86@gmail.com

Tutor y co-investigador:

- Dra. Kathia Valverde Muñoz
Pediatra hematóloga
Asistente del Servicio de hematología
Profesor postgrado de la UCR
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: kathyvalverdem@gmail.com

Tutor y co-investigador:

- Dra. Paola Granados Alfaro
Pediatra hematóloga
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: paogranados@gmail.com

DEDICATORIA

A mi familia, en especial a mis padres, por el esfuerzo y dedicación realizado en mi vida, lo cual se refleja en los objetivos alcanzados, a mis amados tíos porque un día estaremos todos juntos.

A mi esposo por la paciencia y amor durante este proceso.

Y a cada niño que ha dejado una huella en mi vida y en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

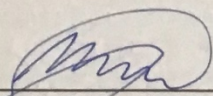
A Dios, por todas las bendiciones otorgadas durante mi vida, por la fortaleza, apoyo y guía que me da día a día para salir adelante, y la dirección que me ha dado para elegir este camino de ayuda y servicio a los niños enfermos y necesitados de atención.

A mi familia, que me ha brindado su apoyo durante todos mis estudios y en especial en este proceso de la residencia. A mis padres que han estado a mi lado, en las buenas y en las malas, con su ejemplo, sus buenos consejos, guía y su apoyo incondicional, son mi inspiración constante de superación personal.

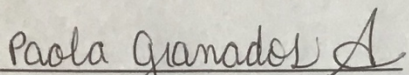
A la Dra. Valverde y Dra. Granados que han sido mis tutoras durante este proceso y estudio y de no haber sido por su iniciativa, ayuda y guía esta revisión no habría sido posible.

Finalmente, a mi esposo por su amor y paciencia durante mi proceso de formación como pediatra.

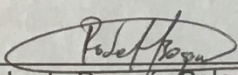
Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Pediatría



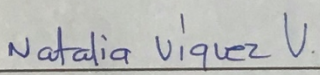
Dra. Kathia Valverde Muñoz
Asistente Especialista en Hematología Pediátrica
Tutor Académico



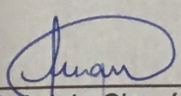
Dra. Paola Granados Alfaro
Asistente Especialista en Hematología Pediátrica
Tutor Académico



Dr. Roberto Bogañán Solano
Asistente Especialista en Endocrinología Pediátrica
Coordinador del Postgrado de Pediatría



Dra. Natalia Víquez Víquez
Comité de Postgrado de Pediatría
Lectora



Dra. Gabriela Chacón Hernández
Residente de Pediatría

TABLA DE CONTENIDO

INVESTIGADORES	ii
DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
TABLA DE CONTENIDO	vi
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
ÍNDICE DE GRÁFICA.....	x
ÍNDICE DE CUADROS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVOS	5
MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
ANÁLISIS DE DATOS.....	7
ASPECTOS ÉTICOS	8
FUENTES DE FINANCIAMIENTO	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES	17
LIMITACIONES Y SESGOS	18
RECOMENDACIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
GRÁFICOS.....	22

CUADROS..... 26
ANEXOS..... 29

RESUMEN

Introducción: La Quimioterapia Metronómica consiste en la administración de quimioterapia a dosis bajas y mínimamente tóxicas administradas en un esquema de intervalos. Es un abordaje novedoso que puede ofrecerse en casos de cáncer avanzado. Se atribuye su efecto a mecanismos antiangiogénicos con la ventaja de tener mínimos efectos secundarios. Por las características descritas de esta terapia, se plantea su aplicación en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado no curativo, con el propósito de mantener la enfermedad neoplásica estable y ofrecer mejor calidad de vida al paciente incurable, junto con los cuidados de soporte paliativo.

Metodología: Este es un estudio observacional retrospectivo, basado en registros médicos. Comprende un período de 3 años, de enero de 2016 a diciembre de 2019, caracterizando los pacientes con enfermedad hematológica que utilizan quimioterapia metronómica como opción no curativa del Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera".

Resultados: De una muestra total de 52 pacientes descrita, el género que predominó fue el sexo masculino en 75.0%(n=39) de los casos y una cuarta parte el sexo femenino. Según su procedencia fueron de San José un 34.6% (n=18) seguido de un 23.1% (n=12) Alajuela y en un 13.5% (n=7) Limón y las de menor porcentaje fueron Cartago y Heredia con 1.9% (n=1) y 7.7% (n=4) respectivamente, sin embargo considerando la tasa de incidencia según provincia se evidencia que la provincia de Limón fue la que presentó la mayor en este período con 6.9 x 100 000 habitantes menores de 13 años, seguido de San José con 6.4 x 100 000 habitantes menores de 13 años y Guanacaste con 6.2 x 100 000 habitantes menores de 13 años. La sintomatología durante el tratamiento metronómico fue predominantemente dolor articular en el 35.2%(n=18) seguido de la inapetencia y cansancio en el 21.1% (n=11) El sangrado se presentó en el 7.7% (n=4) de los cuales un caso fue en piel, un caso en la cavidad oral y dos casos en otras localizaciones. Un 92.3% (n=48) de los pacientes fallecieron antes de los 3 años, tiempo máximo establecido por la guía clínica metronómica; un 5.8% (n=3) han tenido una enfermedad estable y hubo un caso que no fue posible determinarlo por pérdida en el seguimiento. Este 5.8% lo comprenden 3 pacientes que han tenido enfermedad estable de los cuales 1 de ellos completó 3 años de tratamiento, los otros dos pacientes aún se encuentran recibiendo tratamiento metronómico a la fecha y estables de su enfermedad, con adecuada calidad de vida. La mayoría de pacientes fallecieron en la casa para un total un 72.3% (n=34) y solo un 27.6% (n=13) en el hospital.

Conclusión El régimen de quimioterapia metronómica analizado en este estudio, reporta que fue bien tolerado por los pacientes, pero más importante se evidencia una tendencia positiva para los pacientes que han agotado las posibilidades terapéuticas vigentes; siempre y cuando se haga un abordaje multidisciplinario con el equipo de cuidado paliativo.

ABSTRACT

Introduction: Metronomic Chemotherapy consists of the administration of chemotherapy at low and minimally toxic doses administered in an interval scheme. It is a novel approach that can be offered in cases of advanced cancer. Its effect is attributed to antiangiogenic mechanisms with the advantage of having minimal side effects. Due to the described characteristics of this therapy, its application in the treatment of patients with advanced non-curative cancer is proposed, in order to keep neoplastic disease stable and offer a better quality of life to the incurable patient, together with palliative support care.

Methodology: This is a retrospective observational study, based on medical records. It comprises a 3-year period, from January 2016 to December 2019, characterizing patients with hematological disease who use metronomic chemotherapy as a non-curative option at the National Children's Hospital.

Results: Within demographic characteristics, the predominant gender was male in 75.0% of cases and a quarter female. With respect to the province of origin, San José was evident with 34.6% followed by 23.1% Alajuela and 13.5% Limón and the lowest percentage were Cartago and Heredia with 1.9% and 7.7% respectively, however considering the rate of incidence according to province, it is evident that the province of Limón had the highest incidence in the period with 6.9 x 100 000 inhabitants under 13 years of age, followed by San José with 6.4 x 100 000 inhabitants under 13 years of age and Guanacaste with 6.2 x 100 000 inhabitants under the age of 13. The symptoms during the metronomic treatment were predominantly joint pain in 35.2% followed by inappetence and fatigue in 21.1%. Bleeding occurred in 7.7% of which one case was in the skin, one in the oral cavity and two in other locations. 92.3% of the patients died before the 3-year duration of the Metronomic guide, the maximum time established by the clinical guide; 5.8% had a stable disease and there was one case that could not be determined due to loss to follow-up. This 5.8% is comprised of 3 patients who have had stable disease, of which 1 completed 3 years, the other two patients are still receiving stable and metronomic treatment to date, with adequate quality of life. The majority of patients died at home, a total of 72.3% and only 27.6% in the hospital.

Conclusion: The metronomic chemotherapy regimen, analyzed in this study, reports that it was well tolerated by patients, but more importantly, a positive trend is evident for patients who have exhausted the current therapeutic possibilities; as long as a multidisciplinary approach is done with the palliative care team.

ÍNDICE DE GRÁFICA

Gráfica 1. Distribución de pacientes hematológicos con terapia metronómica como alternativa no curativa según año de diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	21
Gráfica 2. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según género. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.....	21
Gráfica 3. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según diagnóstico. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.....	22
Gráfica 4. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según provincia de procedencia. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.....	22
Gráfica 5. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según síntomas. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.....	23
Gráfica 6. Distribución de pacientes hematológico con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según condición actual. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	23
Gráfica 7. Distribución de pacientes hematológicos fallecidos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según sitio de muerte. Hospital nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	24

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Distribución de pacientes hematológicos con terapia metronómica como alternativa no curativa según año de diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	25
Cuadro 2: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según género. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	25
Cuadro 3: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	25
Cuadro 4: Distribución de pacientes hematológicos según año, diagnóstico específico y requerimiento de terapia metronómica. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019	25
Cuadro 5: Edad media al diagnóstico y a la muerte en paciente hematológico con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 201-2019.....	25
Cuadro 6: Tasa de incidencia (x 100 000 habitantes menores de 13 años) de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según provincia de procedencia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	26
Cuadro 7: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según síntomas. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	26
Cuadro 8: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según motivo salida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	26
Cuadro 9: Distribución de pacientes hematológicos fallecidos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según sitio de muerte. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016-2019.....	27
Cuadro 10: Distribución de pacientes hematológicos con terapia metronómica como alternativa no curativa según grupo de edad al diagnóstico y al fallecimiento. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

- AHF: Antecedentes heredo familiares.
- APP: Antecedentes personales patológicos.
- HNN: Hospital de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.
- LLA: Leucemia linfocítica aguda.
- LMA: Leucemia Mieloide aguda.
- MET: Metronómica.
- LMMJ: Leucemia Mielomonocítica Juvenil.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Gabriela Chacón Hernández, con cédula de identidad 206160395, en mi condición de autor del TFG titulado Quiromoterapia Metronómica en paciente hemortológico como alternativa no invasiva en el Hospital Nacional de niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" de enero 2016 a Diciembre 201

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Gabriela Chacón Hernández

Número de Carné: B79667 Número de cédula: 206160395

Correo Electrónico: gabymed86@gmail.com

Fecha: 21/7/20 Número de teléfono: 87067488

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Kathia Valverde Muñoz

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

INTRODUCCIÓN

Generalidades

La quimioterapia metronómica es un tipo de quimioterapia cuya toxicidad es mínima, consiste en administrar agentes antineoplásicos a intervalos muy próximos uno del otro y a dosis relativamente bajas durante un tiempo prolongado y sin períodos de descanso farmacológico. Esta terapia reduce la toxicidad y elimina la necesidad de tratamientos de soporte, además acelera la recuperación de la médula ósea y al tener menor dosis acumulativa de fármaco, exhibe un efecto terapéutico superior en términos de prolongación de supervivencia. Por lo tanto, el empleo de esta modalidad de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica resulta de gran interés. (1,2)

Por las características descritas de esta terapia, se plantea su aplicación en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado, con el propósito de mantener la enfermedad neoplásica estable y ofrecer mejor calidad de vida al paciente incurable, junto con los cuidados de soporte paliativo.(4)

Muchas investigaciones han evaluado la administración de medicamentos antineoplásicos en esquemas metronómicos, tanto en monoterapia como en combinación. La investigación básica y pre-clínica en oncología celular y molecular, son pilares fundamentales en los que se apoyan la mayoría de los adelantos en la terapéutica del cáncer. Los hallazgos obtenidos y su aplicación en la práctica clínica constituyen la causa del avance sostenido en el tratamiento de la enfermedad neoplásica. (6)

En el desarrollo histórico de los agentes antineoplásicos, se ha postulado que el efecto citotóxico sobre las células tumorales está relacionado con la dosis de estos agentes y constituye la principal causa de eficacia antitumoral. De hecho, el principio de la intensidad de dosis es soportado por sistemas experimentales, donde un pequeño incremento en las dosis de fármacos puede elevar la muerte celular tumoral. Algunos estudios han

demostrado que la ciclofosfamida, cuando es administrada en dosis metronómicas causa apoptosis de las células endoteliales en los nuevos microvasos tumorales formados. (3)

Un análisis temporal detallado mostró que las células endoteliales fueron las primeras en el tumor en someterse a apoptosis, otro de los principios de la quimioterapia metronómica es la angiogénesis, la cual se describió a principios del año 2000, en donde las dosis frecuentes de ciclofosfamida o vinblastina se denominaron pauta antiangiogénica, ya que se demostró que la inhibición de la angiogénesis era la causa del efecto antitumoral observado. Se describieron diversos mecanismos de acción entre los cuales se indicaron a) normalización de la vasculatura del tumor, b) prevención de la rápida repoblación de las células tumores c) potenciación de la actividad anti vascular. (5,7)

El objetivo de los tratamientos antiangiogénicos es el de interferir con la formación de nuevos vasos, por tanto, previenen el crecimiento tumoral y limitan el potencial metastásico. Los fármacos antiangiogénicos inducen cambios a largo plazo en la vasculatura. El campo de la metronómica está avanzando en dos direcciones aparentemente opuestas. En los países de clase baja a media, el pronóstico con cáncer sigue siendo menor que en países desarrollados debido al diagnóstico tardío, las creencias culturales erróneas sobre el cáncer y los tratamientos anticancerígenos. Con la metronómica, por sus características, se podrían cubrir estas necesidades y tratar a los pacientes. En los países de clase alta, la terapia metronómica se está aplicando de una manera “personalizada” mediante la combinación con terapias selectivas (7,8)

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos con enfermedad hematológica que no responden a un segundo o tercer ciclo de tratamiento y los cuales se consideran refractarios al tratamiento convencional del Hospital Nacional de Niños, ingresan al regimen de quimioterapia metronómica o terapia no curativa. La importancia de esta investigación es que en Costa Rica, no se cuenta con un estudio previo que caracterice la población y los efectos, además del uso de tratamiento no curativo o paliativo.

En este estudio se recolectará la información sobre la epidemiología, fármacos utilizados, intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la terapia, sintomatología presentada durante la quimioterapia metronómica, causa de la salida del tratamiento en los pacientes hematológicos de 0 a 18 años, con quimioterapia metronómica como opción no curativa atendidos en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, en el período de enero 2016 a diciembre 2019.

Esta información permitirá suministrar al personal de salud datos estadísticos locales sobre esta patología en la población pediátrica.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar la epidemiología, fármacos utilizados, intervalo de tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y el inicio de la terapia, sintomatología presentada durante el tratamiento, causa de abandono del tratamiento en los pacientes hematológicos de 0 a 18 años, con quimioterapia metronómica, como opción no curativa atendidos en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, en el período de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2019.

Objetivos específicos

- Describir las características epidemiológicas.
- Describir los fármacos usados durante la terapia.
- Describir el intervalo de tiempo entre el momento del diagnóstico y el inicio de la terapia.
- Describir la sintomatología presentada durante la terapia metronómica.
- Describir la causa de abandono del tratamiento de la quimioterapia metronómica.
- Describir la sintomatología presentada durante cada ciclo de quimioterapia metronómica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio clínico observacional retrospectivo, de una cohorte de 3 años, cuyo instrumento es la hoja de recolección de datos para el análisis de los registros médicos.

Población del estudio

Pacientes del Servicio de Hematología de 0 a 18 años que reciben Quimioterapia Metronómica en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período de enero 2016 a diciembre 2019

Criterios de inclusión

- Rango de edad: 0 a 18 años
- Género: hombres y mujeres
- Etnia: todas las etnias sin exclusión
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables
- Se incluirá a todo paciente hematológico que utilice quimioterapia metronómica en el período de estudio de enero de 2016 a diciembre 2019.

Criterios de exclusión

- Información incompleta en más del 50%

Tamaño de la muestra

Según la información brindada por el Departamento de Hematología del Hospital Nacional de Niños, durante el período de estudio fueron registrados 52 pacientes utilizando quimioterapia metronómica.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de datos se estimaron las frecuencias y porcentajes para la distribución de pacientes según año de diagnóstico, género, diagnóstico de la enfermedad hematológica, síntomas asociados, motivo de abandono del programa y sitio de muerte.

Para la determinación de la incidencia, esta se estimó según la tasa de incidencia acumulada de casos por provincia para el período, tomando como denominador la proyección poblacional de menores de 13 años para el 2017, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).

Las variables cuantitativas fueron descritas según la media y la desviación estándar.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 2019 Texas, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, con el código CEC-HNN-003-2020. Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont y demás guías internacionales, así como en la Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234.

En este estudio no se atentó contra el principio de justicia, ya que los sujetos de investigación fueron pacientes de distintas clases sociales, etnia y sexo, sin discriminación, únicamente fueron objeto de estudio por razones directamente relacionadas con el problema de interés ya indicado. Los resultados de esta investigación están disponibles para toda la población.

Con el desarrollo del presente estudio se pretende beneficiar a todos los niños con el diagnóstico de enfermedad hematológica terminal, sin generar daños al ser una revisión de expedientes, respetando el principio de beneficencia. Finalmente, el proyecto no excedió el riesgo mínimo, ya que fue una investigación no intervencional y se basó únicamente en la revisión de registros médicos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este protocolo no contó con medios de financiamiento externo ni representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Inicialmente se obtuvo una lista de 54 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Por lo tanto la muestra total final fue de 52.

Dentro de las características epidemiológicas la distribución de pacientes según año del diagnóstico evidenció que el año con mayor frecuencia fue el 2019 con 28.8%(15/52), seguido del 2016 con 25.9%(14/52) y en menor frecuencia los años 2017 y 2018. (Cuadro 1)

La distribución según género evidenció que el sexo masculino fue el de mayor frecuencia presentándose en 75.0%(39/52) de los casos y una cuarta parte sexo femenino. (Cuadro 2).

La edad media al momento del diagnóstico fue de 5.7(DE:3.4) años y con una edad al momento de la muerte de 8.3(DE:3.7) años (Cuadro 3).

En la distribución de casos según grupos de edad, se evidenció que el grupo de edad con mayor frecuencia fue de 5 a 10 años en el 36.5%(19/52), el segundo de 0 a 2 años el 25.0%(13/52) y en los mayores de 10 años el 21.2%(11/52). El grupo de edad de mayor frecuencia de mortalidad fue el de mayor de 10 años en el 45.8%(22/48) y el grupo de 5 a 10 años como segundo grupo más afectado con 35.4%(17/48). (Cuadro 10)

Con respecto a la provincia de procedencia la más frecuente fue San José con un 34.6%(18/52) seguido por Alajuela con un 23.1%(12/52) y la provincia de Limón con un 13.5%(7/52) y con menor porcentaje Cartago y Heredia con un 1.9%(1/52) y 7.7(4/52), respectivamente. (Cuadro 5). Sin embargo considerando la tasa de incidencia según provincia, se evidencia que Limón fue la que presentó mayor incidencia en el período con 6.9 x 100 000 habitantes menores de 13 años, seguido de San José con 6.4 x 100 000

habitantes menores de 13 años y Guanacaste con 6.2 x 100 000 habitantes menores de 13 años. (Cuadro 5)

Al evaluar la distribución de pacientes según año de diagnóstico, diagnóstico específico y requerimiento de terapia metronómica, se evidenció que la LLA es la patología más frecuente y el 19.1% ameritó tratamiento no curativo, mientras que porcentualmente la presentación de casos de la LMA fue de un 29.3 %.

El 100% de los pacientes utilizaron el esquema de tratamiendo a manera de ciclos que consiste en ciclofosfamida en los primeros 21 días, posteriormente utilizaron metotrexate por otros 21 días, y el ibuprofeno fue utilizado durante todos los 42 días.

La sintomatología durante el tratamiento metronómico fue el dolor articular en el 35.2%(19/52), seguido de la inapetencia y cansancio ambos en el 21.1%(11/52) de los casos. El sangrado se presentó en el 7.7%(4/52), de los cuales un caso fue en piel, un caso en la cavidad oral y dos casos en otras localizaciones. (Cuadro 6.).

La principal causa de finalización de la quimioterapia metronómica fue el fallecimiento del paciente que se documentó en el 92.3%(48/52) de los casos y un 5.8% (3/52) presentó enfermedad estable durante 3 años del tratamiento, este porcentaje comprende 3 pacientes que han tenido enfermedad estable, de los cuales 1 de ellos completó 3 años de tratamiento, y los otros dos pacientes aún se encuentran recibiendo a la fecha, y se encuentran estables de su enfermedad, con adecuada calidad de vida. Además se tuvo un caso que no fue posible analizar por pérdida de seguimiento ya que el paciente se regresó a su país de origen.

Dentro de los casos fallecidos el sitio de muerte fue la casa en el 72.3%(34/47) y el 27.6%(13/47) fallecieron en el hospital.

La decisión de ingreso de un paciente a terapia metronómica se basa en que tenga una enfermedad refractaria, la cual se define como recaída de la enfermedad tras una segunda o tercera línea de tratamiento y sin opción curativa real, dicha decisión es tomada en sesión por parte de los asistentes del Servicio de Hematología, como una decisión consensuada.

DISCUSIÓN

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad hemato/oncológica en Costa Rica son atendidos en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, por lo tanto todos los niños con patología refractaria también. Este estudio evaluó la totalidad de la población hematológica, con enfermedad no curativa paliativa. Esta es la primera investigación a nivel pediátrico en Costa Rica sobre quimioterapia metronómica en pacientes con enfermedad hematológica, de ahí la trascendencia e impacto de la misma a nivel nacional.

Luego de una revisión extensa de la literatura se documenta este tipo de terapia metronómica analizada únicamente en pacientes con tumores sólidos, con más experiencia en tumor de Ewing, Wilms y tumores cerebrales, basándose en el principio de inhibición de la angiogénesis inducido por la ciclofosfamida/vincristina (11,12,13). No se encontraron estudios realizados en enfermedad hematológica. En este estudio, se determinó que los dos diagnósticos más frecuentes en pacientes hematológicos con enfermedad no curativa fueron LLA en recaída en 80.8% y la LMA en recaída en el 17.3% y otros tipos de leucemia (LMMJ). Si evaluamos el tipo de leucemia por casos anuales, se demuestra que los pacientes que más se beneficiaron de la terapia metronómica fueron los pacientes con LMA 42.8% dato que es congruente con este tipo de leucemia que tiene menor sobrevida, como lo establece la literatura.(23)

El esquema de la quimioterapia metronómica es de 3 años, sin embargo en el presente estudio se demuestra que los mismos se mantuvieron con tratamiento metronómico hasta su fallecimiento durante 5.5 (DE:6.3) meses con una mediana de 3.0 meses, lo cual demuestra que los pacientes tienen una enfermedad progresiva y que la terapia lo que brinda es calidad de vida y no curación de la enfermedad.

Al momento de la conclusión del estudio 3 pacientes se encuentran vivos, de los cuales 1 completó 3 años de la terapia metronómica y aún se encuentra estable de su enfermedad y los otros 2 pacientes se han mantenido en terapia metronómica 24 meses y 7 meses respectivamente, se concluye que la quimioterapia metronómica no es curativa, pero los pacientes sin embargo mantienen adecuada calidad de vida, sin embargo es una muestra pequeña para determinar eso.

La población analizada, al ser tratada con un esquema de quimioterapia metronómica, la cual no utiliza medicamentos intravenosos y no afecta la calidad de vida del paciente, sugiere que este tipo de tratamiento puede proporcionar estabilidad de la enfermedad y brindar una mejor calidad de vida, siendo uno de los objetivos principales de este tipo de tratamiento.

En cuanto al género, predominó el masculino con un 75.0%(39/52) de los casos y una cuarta parte en sexo femenino. Datos que son similares a los reportados en la literatura. (20)

La edad media al momento del diagnóstico fue de 5.7 (DE: 3.4) años y con una edad al momento de la muerte de 8.3 (DE: 3.7) años. Se documentó, que el grupo de edad al diagnóstico de la enfermedad no curativa que predominó con mayor frecuencia fue entre el rango de los 5 a 10 años, con un porcentaje del 36.5% y el segundo grupo fue entre los 0 a 2 años, con un 25.0%, en cuanto a los mayores de 10 años, fue de un 21.2%, lo cual coincide con la literatura. (23). El grupo de edad de mayor frecuencia de mortalidad fue el de mayor de 10 años en el 45.8% y el grupo de 5 a 10 años como segundo grupo más afectado con 35.4%. (23)

Con respecto a la tasa de incidencia según provincia, se evidencia que Limón fue la que presentó mayor incidencia en el período, con 6.9 x 100 000 habitantes menores de 13 años, seguido de San José con 6.4 x 100 000 habitantes menores de 13 años y Guanacaste con 6.2 x 100 000 habitantes menores de 13 años. De estos datos, se puede observar existen pacientes provenientes tanto de zonas costeras como de la gran área metropolitana, sin

embargo, todos los pacientes tuvieron acceso al tratamiento y se les dio seguimiento por parte del equipo tratante, como por el equipo de cuidado paliativo. Este abordaje infiere fue efectivo, ya que de los pacientes fallecidos el sitio de la muerte fue el hogar en el 72.3% y un porcentaje mejor al 27.6% en el hospital.

En este protocolo de quimioterapia metronómica el 100% de los pacientes utilizaron un esquema de tratamiendo a manera de ciclos, que consiste en ciclofosfamida en los primeros 21 días, posteriormente utilizaron metotrexate por otros 21 días y el ibuprofeno fue utilizado durante todos los 42 días. Dentro de los síntomas presentados durante la terapia en los pacientes documentamos que el más frecuente fue dolor articular en el 35.2%, seguido de la inapetencia y cansancio ambos en un 21%. El sangrado se presentó en el 7.7% de los cuales un caso fue en piel, un caso en la cavidad oral y dos casos en otras localizaciones, es difícil por el tipo de población analizada, atribuir esta sintomatología a efectos secundarios únicamente de los medicamentos y por el contrario, los síntomas reportados sugieren que podrían ser propios de la enfermedad de fondo. La literatura publicada a la fecha ha reportado efectos adversos con este tipo de tratamiento como náuseas y vómitos, anemia, neutropenia, leucopenia y linfopenia, así como fatiga de bajo grado. (20,21). Sin embargo, estos datos no fueron analizados en los pacientes de este estudio, ya que el objetivo final de la terapia metronómica es evitar accesos venosos, punzadas o cualquier otro procedimiento que pudiera causar dolor e incomodidad al paciente debido a esto el seguimiento con exámenes de laboratorio no se realiza como parte de la guía de quimioterapia metronómica utilizada. Los datos aún son limitados y no se puede sacar conclusiones definitivas con respecto a la tolerancia de estas combinaciones. En general la quimioterapia metronómica, está asociada con una toxicidad mínima y puede proporcionar un beneficio clínico y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado o recidivante. (14)

En Costa Rica, la terapia metronómica va de la mano con el manejo integral por parte de los médicos tratantes, además del apoyo del equipo de cuidado paliativo, con el objetivo de contribuir en el alivio del dolor, mantener una mejor calidad de vida y a la vez proporcionar a los familiares la tranquilidad de que sus seres queridos mantienen un cuidado y atención médica hasta el final, lo cual se evidencia en que un 72.3% de los pacientes fallecieron en el hogar y solo un 27.6% en el hospital.

Luego de un análisis extenso de la literatura de la terapia metronómica y su uso en pacientes pediátricos, se puede establecer que este tipo de terapia es una alternativa terapéutica para pacientes refractarios de su enfermedad en países de bajo ingreso económico; donde las opciones terapéuticas de tipo experimental o de cuarta línea, no son una realidad. (16,17,21)

La literatura demuestra el uso de terapia metronómica en pacientes con tumores cerebrales y sólidos donde la inhibición de la angiogénesis juega un papel transcendental en evitar la progresión de la enfermedad. (9). Sin embargo, no hay literatura del uso de la quimioterapia metronómica en paciente con malignidad hematológica. Un reporte de una reunión de terapia metronómica en Buenos Aires en 2016, anota que la Dra. Wendy Gómez García, del Departamento de OncoHematología del Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, en la República Dominicana, la utilizan con buenos resultados y se tiene un reporte verbal de la Dra. Ligia Fu de El Salvador, quien comunica este uso de terapia en pacientes tanto con tumor sólido como de leucemias, con buena tolerancia y respuesta. Es por ello que este análisis estadístico, es de suma importancia no solo para propósitos académicos, sino también para demostrar la utilidad de este tipo de terapia en pacientes en Costa Rica y países de bajo ingreso económico.

CONCLUSIONES

El régimen de quimioterapia metronómica es analizado en este estudio y reporta que fue bien tolerado por los pacientes pero más importante se evidencia una tendencia positiva a mejorar la calidad de vida para los pacientes que han agotado las posibilidades terapéuticas vigentes. Siempre y cuando se haga un abordaje multidisciplinario con el equipo de cuidado paliativo.

LIMITACIONES Y SESGOS

El estudio incluye solo a los pacientes con enfermedad hematológica refractaria, excluyendo a los pacientes con tumores sólidos, debido a que no se contaba con la información y las bases de datos requeridas para poder obtener resultados, además presenta las limitaciones y sesgos propios de un estudio retrospectivo.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a nuestros resultados y según la literatura encontrada, esta terapia de manejo paliativo podría ser aplicada en pacientes oncológicos, con tumores sólidos refractarios.

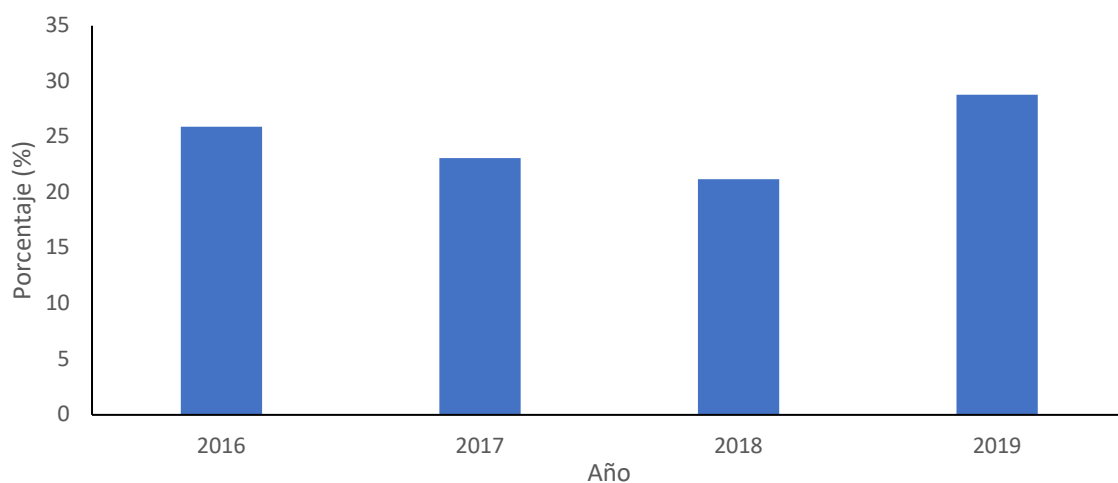
BIBLIOGRAFÍA

1. Weitman SD, Glatstein E, and Kamen BA (1993). Back to the basics: the importance of concentration \times time in oncology. *J Clin Oncol* 11, 820–821.
2. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, and Folkman J (2000). Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 60, 1878–1886.
3. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, Bohlen P, and Kerbel RS (2000). Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity.
4. Noberasco C, Spitaleri G, Mancuso P, Zorzino L et al. Safety, Tolerability and Biological Effects of Long Term Metronomic administration of Non Cytotoxic Anti-Angiogenic Agents. *Oncology* 2009;77:358-365.
5. Fousseyni T, Diawara M, Pasquier E, André N. Children Treated with Metronomic Chemotherapy in a Low Income Country: METRO-MALI-01 *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(1):31-4.
6. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, Ventruba J, Skotakova J, Bajciová V, Bronisova D, Dubská L, Valík D. Second Complete Remission of Relapsed Medulloblastoma induced by Metronomic Chemotherapy *Pediatr Blood Cancer* 2010;54: 616-617
7. Pasquier E, Kieran MW, Sterba J, Shaked Y, Baruchel S, Oberlin O, Kivivuori MS, Peyrl A et al. Moving Forward with Metronomic Chemotherapy: Meeting Report of the Second International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in Pediatric Oncology. *Transl Oncol*. 2011;4(4):203-11.
8. Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, Wolfe MM. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 15;11(4):1618-28.
9. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 101, 1664–1671.
10. Daenen LG, Shaked Y, Man S, Xu P, Voest EE, Hoffman RM, Chaplin DJ, and Kerbel RS (2009). Low-dose metronomic cyclophosphamide combined with vascular disrupting therapy induces potent antitumor activity in preclinical human tumor xenograft models. *Mol Cancer Ther* 8, 2872–2881.
11. Bouche G, André N, Banavali S, Berthold F, Berruti A, Bocci G, Brandi G, Cavallaro U, Cinieri S, Colleoni M, Curigliano G, Di Desidero T, Eniu A, Fazio N, Kerbel R, Hutchinson L, Ledzewicz U, Munzone E, Pasquier E, Graciela Scharovsky O, Shaked Y, Stěba J, Villalba M, Bertolini F. Lessons from the Fourth Metronomic and Anti-angiogenic Therapy Meeting, 24-25 June 2014, Milan. *Ecancermedicalscience*. 2014; 8:463.

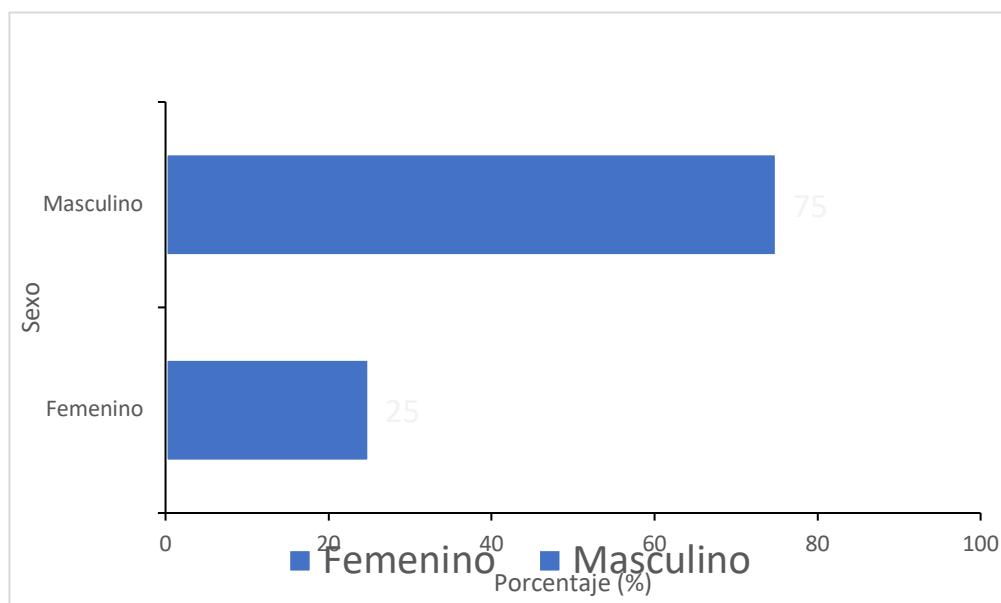
12. Klement G, Baruchel S, Rak J, Man S, Clark K, Hicklin DJ, Bohlen P, Kerbel RS. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest.* 2000; 105: R15–24.
13. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP, Vikas P. The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) Project. *Ecancermedicallscience* 2014; 8:442.
14. André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *Lancet Oncol.* 2013; 14:e239-48.
15. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:14.
16. Vasquez L, Tarrillo F, Oscanoa M, Maza I, Geronimo J, Paredes G, et al. Analysis of Prognostic Factors in High- Grade Osteosarcoma of the Extremities in Children: A 15 -Year Single-Institution Experience. *Front Oncol.* 2016;6:22.
17. Lim SM, Yoo CJ, Han JW, Cho YJ, Kim SH, Ahn JB, et al. Incidence and survival of pediatric soft tissue sarco- mas: comparison between adults and children. *Cancer Res Treat.* 2015;47:9-17.
18. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, et al. Prognostic factors in metastatic rhab- domyosarcomas: results of a pooled analysis from uni- ted States and european cooperative groups. *J Clin On- col.* 2008;26:2384-9.
19. O. Graciela Scharovsky, Pablo Matar, Viviana R. Rozados¹, María J. Rico, Inmunomodulación y antiangiogénesis en la terapéutica oncológica de la investigación básica a la clínica; medicina (buenos aires) 2012; 72: 47-57.
20. Denisse Castro,¹ Liliana Vasquez,² Mónica Oscano, ¿Puede la quimioterapia metronómica mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes pediátricos con sarcomas avanzados?: Experiencia preliminar; *Carcinos* 2016; 6(2): 91-94O.
21. Ankur Bahl & Sameer Bakhshi; Metronomic Chemotherapy in Progressive Pediatric Malignancies: Old Drugs in New Package, *Indian J Pediatr* (December 2012) 79(12):1617–1622.
22. Anyul Milena Vera, Constanza Pardo, María Cristina Duarte, Amaranto Suárez; Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32:355-64.
23. Valdés-Sojo C , Campo-Díaz MC , Fortún-Prieto A , Hernández, Análisis de la mortalidad en pacientes pediátricos con leucemias agudas, *Revista Cubana de Hematológica, inmunología y hemoterapia.* 2017; 36.

GRÁFICOS.

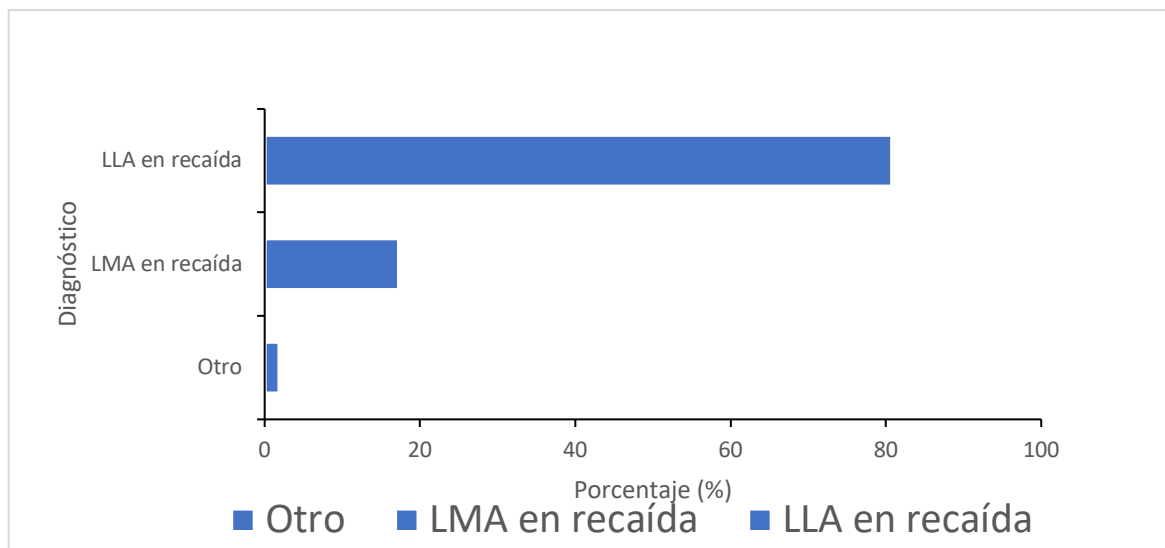
Gráfica 1. Distribución de pacientes hematológicos con terapia metronómica como alternativa no curativa según año de diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019



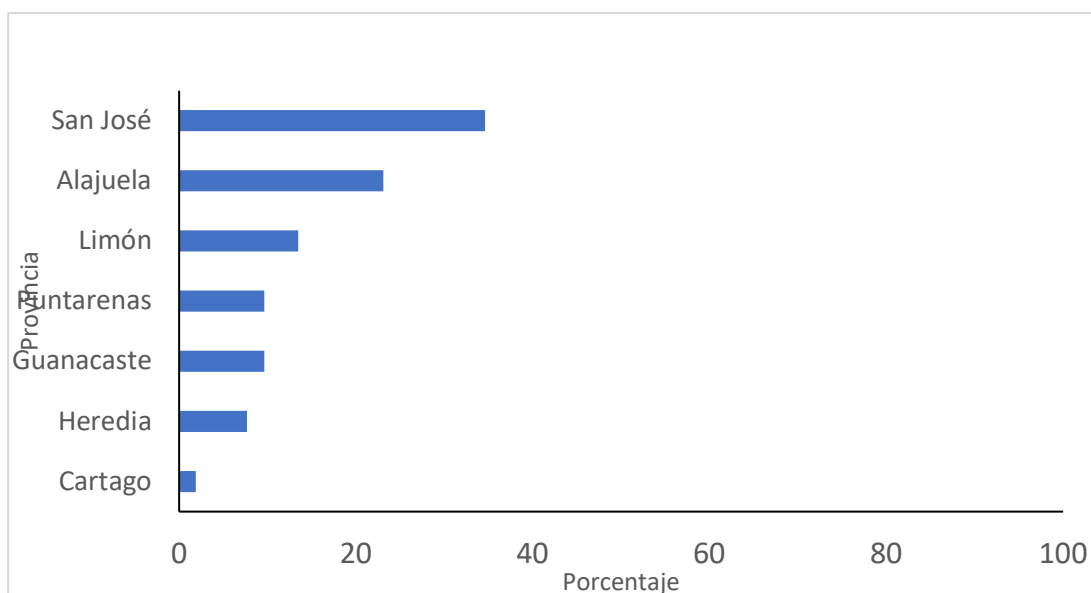
Gráfica 2. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según género. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.



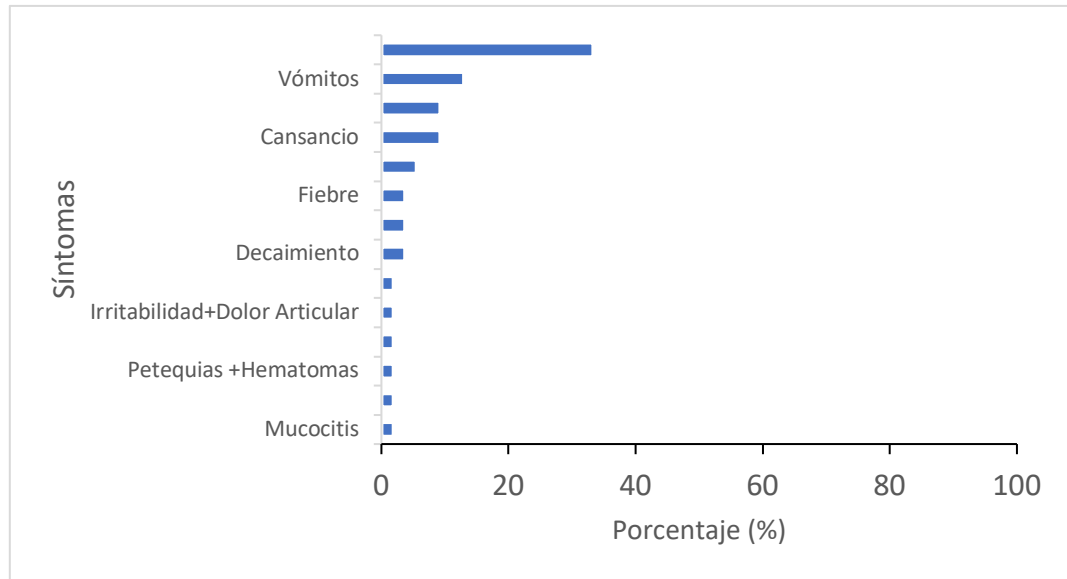
Gráfica 3. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019



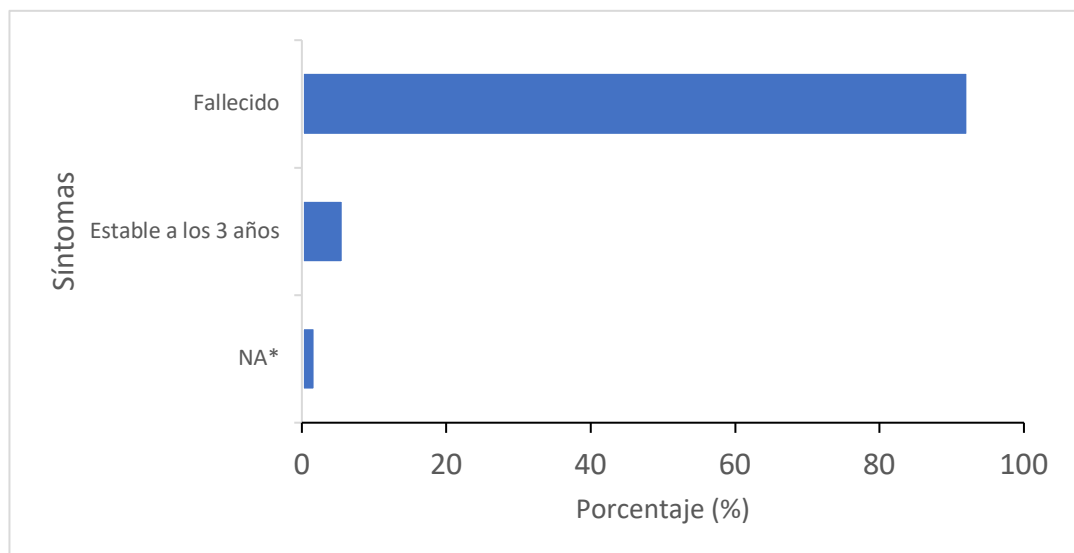
Gráfica 4. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según provincia de procedencia. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.



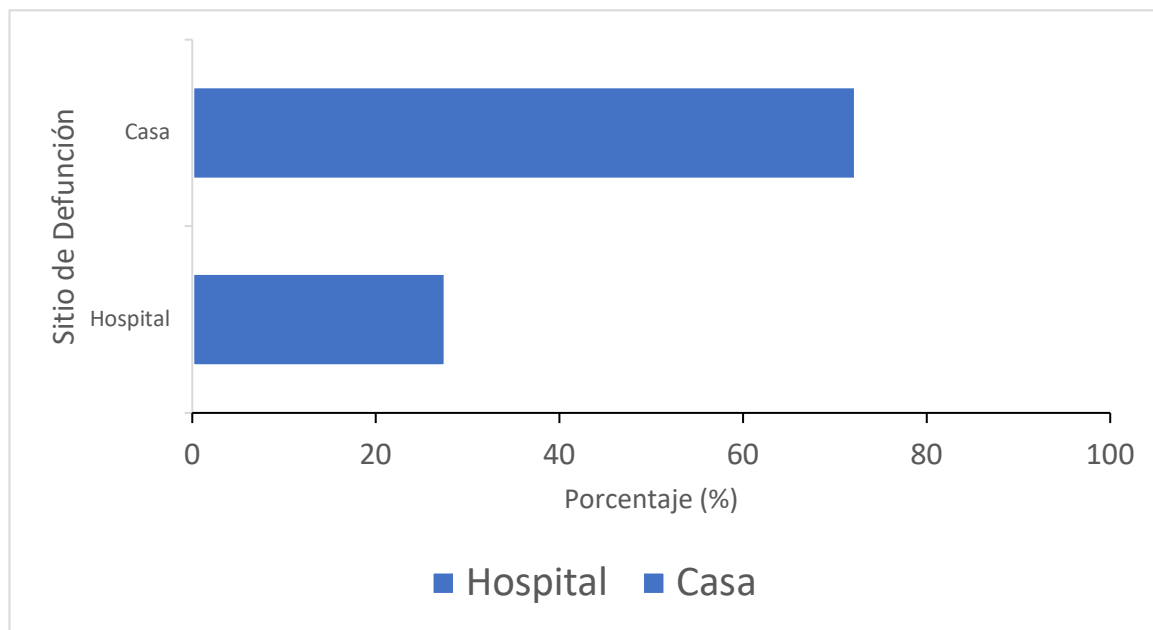
Gráfica 5. Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según síntomas. Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Sáenz Herrera", 2016-2019.



Gráfica 6. Distribución de pacientes hematológico con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según condición actual. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019



Cuadro 7. Distribución de pacientes hematológico fallecidos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según sitio de muerte. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019



CUADROS

Cuadro 1: Distribución de pacientes hematológicos con terapia metronómica como alternativa no curativa según año de diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr.

Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Año de diagnóstico	N	%
2016	14	25.9
2017	12	23.1
2018	11	21.2
2019	15	28.8

Cuadro 2: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según género. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Género	N	%
Masculino	39	75.0
Femenino	13	25.0

Cuadro 3: Distribución de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según diagnóstico. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Diagnóstico	N	%
LLA en recaída	42	80.8
LMA en recaída	9	17.3
Otro Leucemia	1	1.9

Cuadro 4: Distribución de pacientes hematológicos según año, diagnóstico específico y según requerimiento de terapia metronómica. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Año	LLA			LMA			Otras			Total		
	Casos	Met	%	Casos	Met	%	Casos	Met	%	Casos	Met	%
2016	53	11	20.8	11	3	27.3	2	0	0.0	66	14	21.2
2017	55	12	21.8	7	0	0.0	11	0	0.0	63	12	19.0
2018	53	8	15.1	7	3	42.8	0	0	0.0	60	11	18.3
2019	59	11	18.6	6	3	50.0	14	1	7.1	69	15	21.7
Total	220	42	19.1	31	9	29.3	7	1	14.3	258	52	20.1

Met: Terapia Metronómica

Cuadro 5: Edad media al diagnóstico y a la muerte en pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

	N	Media	DE
Edad al diagnóstico (años)	51	5.7	3.4

Edad a la muerte(años)	47	8.3	3.7
-------------------------------	----	-----	-----

Cuadro 6: Tasa de incidencia (x 100 000 habitantes menores de 13 años) de pacientes hematológicos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según provincia de procedencia. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016-2019

Procedencia	N	Tasa de Incidencia (x 100 000 habitantes menores de 13 años*)
San José	18	6.4
Alajuela	12	6.1
Cartago	1	1.0
Heredia	4	4.2
Guanacaste	5	6.2
Puntarenas	5	4.7
Limón	7	6.9

*Proyección de población menor a 12 años para el 2017 como población a mitad de periodo según provincia, INEC.

Cuadro 7: Distribución de pacientes hematológico con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según síntomas. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Síntomas	N	%
Dolor articular	19	35.2
Inapetencia	11	21.1
Cansancio	7	13.0
Nauseas	5	9.3
Sangrado	4	7.7
<i>Oral</i>	1	25.0*
<i>Piel</i>	1	25.0*
<i>Otros</i>	2	50.0*
Fiebre	2	3.7
Cefalea	1	1.9

*Denominador: Casos con sangrado como síntoma reportado

Cuadro 8: Distribución de pacientes hematológico con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según motivo salida. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Motivo de salida	N	%
Muerte	48	92.3
Vivo	3	5.8
Desconocido*	1	1.9

*Desconocido por pérdida de seguimiento

Cuadro 9: Distribución de pacientes hematológicos fallecidos con quimioterapia metronómica como alternativa no curativa según sitio de muerte. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

Sitio de muerte	N	%*
Casa	34	72.3
Hospital	13	27.6

*Denominador: Casos con motivo de salida muerte

Cuadro 10: Distribución de pacientes hematológicos con metronómica como alternativa no curativa según grupo de edad al diagnóstico y al fallecimiento. Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 2016- 2019

	N	%
Grupo de edad al diagnóstico (años)		
0 a 2	13	25.0
3 a 5	9	17.3
5 a 10	19	36.5
Mayor a 10	11	21.2
Grupo de edad al fallecimiento (años)		
0 a 2	6	12.5*
3 a 5	3	6.2*
5 a 10	17	35.4*
Mayor a 10	22	45.8*

*Denominador: 48 pacientes con fallecimiento confirmados. Se excluyen 3 casos con vida y un caso con pérdida de seguimiento

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de Recolección de Datos



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Nombre quien recolecta información: _____

Fecha: _____

Firma: _____

Quimioterapia Metronómica en paciente hematológico como alternativa no curativa, del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" de enero 2016 a diciembre 2019.

Investigadores: Gabriela Chacón Hernández, kathia Valverde Muñoz.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Código del Paciente _____

Fecha Nacimiento: __dd__ / __mm__ / ____yyyy__

Edad al diagnostico: _____(años)

Edad a la fecha del fallecimiento : _____(años)

Genero: 1. Masculino 2. Femenino

Lugar de Procedencia:

1. San José _____

2. Heredia _____

3. Cartago _____

4. Alajuela _____

5. Puntarenas _____

6. Guanacaste _____

7. Limón _____

Fecha de diagnostico de enfermedad no curativa: __dd__ / __mm__ / ____yyyy__

Fecha de inicio de terapia metronómica: __dd__ / __mm__ / ____yyyy__

Duración de terapia metronómica: _____(meses)



Numero de ciclos: _____

Medicamentos usados:

-Ibuprofeno 1. Si 2. No

-Ciclofosfamida. 1.Si 2. No

-Metrotexate. 1.Si 2. No

Tipo de malignidad hematológica 1. LLA. 2 LMA Otro: _____

Sintomatología o hallazgos encontrados durante el uso de la quimioterapia metronómica:

a) Nauseas 1. Si 2. No

b) Dolores articulares. 1. Si 2. No

c) Necesidad de oxígeno. 1. Si 2. No

d) Cefalea. 1. Si 2. No

e) Inapetencia. 1. Si 2. No

f) Cansancio 1. Si 2. No

g) Ceguera. 1. Si 2. No

h) Fiebre. 1. Si 2. No

i) Convulsiones 1. Si 2. No

j) Sangrado 1. Si 2. No. Área o lugar a) piel b) mucosa oral c) otro: _____

Fecha de fin de terapia metronomica: __dd__ / __mm__ / __yyyy__

Suspensión de metronómico antes de fallecimiento 1. Si ____ 2. No ____



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Saenz Herrera"

Causa de la salida del tratamiento metronómico:

1. Efectos adversos
2. Enfermedad progresiva
3. Muerte
4. Otros: Especificar _____

Fallecimiento 1. Si 2. No

Fecha de fallecimiento: __dd__ / __mm__ / __yyyy__

Lugar de fallecimiento 1. hogar _____ 2. hospital _____